

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE N°

pour le

401

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

ALBOUKREC Marco-Ovadia

Né le 9 Décembre 1891, à Angora (Turquie)

**ACTION COMPARÉE DE
L'INSULINE**

sur le Métabolisme des HYDRATES de CARBONE
des ALBUMINES et des GRAISSES

PRESIDENT : M. Marcel LABBÉ, Professeur

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

OLLIER-HENRY, ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

—
1924

104

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE N°

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

ALBOUKREC Marco-Ovadia

Né le 9 Décembre 1891, à Angora (Turquie)

ACTION COMPARÉE DE L'INSULINE

sur le Métabolisme des HYDRATES de CARBONE
des ALBUMINES et des GRAISSES

PRESIDENT : M. Marcel LABBÉ, Professeur

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

OLLIER-HENRY, ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1924



FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS

Doyen.....	M. ROGER
I. — Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ
Bactériologie.....	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.....	MARCEL LABBE
Pathologie médicale.....	SICARD
Pathologie chirurgicale.....	LECENE
Anatomie pathologique.....	LETULLE
Histologie.....	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD
Thérapeutique.....	CARNOT
Hygiène.....	Léon BERNARD
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
Clinique médicale.....	{ GILBERT
	{ CHAUFFARD
	{ ACHARD
	{ WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER
Clinique chirurgicale.....	{ DELBET
	{ HARTMANN
	{ LEJARS
	{ GOSSET
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU
Clinique d'accouchements.....	{ BRINDEAU
	{ JEANNIN
	{ COUVELAIRE
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL
Clinique propédeutique.....	SERGENT

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	CHAMPY.....	Histologie.
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.	CHIRAY.....	Pathologie médicale
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	CLERC.....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.	DEBRE.....	Hygiène.
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	I. DE JONG.....	Anatomie pathologique.
BINET.....	Physiologie.	DUVOIR.....	Médecine légale.
BLANCHETIERE.....	Chimie biologique.	ÉCALLE.....	Obstétrique.
BRANCA.....	Histologie.	FISSINGER.....	Pathologie médicale.
BRULE.....	Pathologie médicale.	FOIX.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.	GARNIER.....	Pathologie expérimentale
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	HARVIER.....	Pathologie médicale.
		HEITZ-BOYER.....	Urologie.

MM.

HOVELACQUE.	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ HENRI..	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE....	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.

MM.

MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE....	Pathologie médicale.
RICHET Fils ..	Physiologie.
ROUVIERE....	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophthamologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour la période des examens

MM.

CAMUS.....	Physiologie.
GOUGEROT....	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.

RETTIERER....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie pathologique

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LEVASTINE	Clinique médicale.
LEREBoullet.	Clinique médicale in- fantile.
LERI	Clinique médicale.
LOEPER	Clinique médicale.

MM.

OMBREDANNE.	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.
TERRIEN.....	Clin. ophtalmologique.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
N.....	
LEDoux-LEBARD.....	
	Stomatologie.
	Education physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MES SOEURS

A MA BELLE-SOEUR

A MES BEAUX-FRERES

EN PARTICULIER

A M. SALOMON BEHAR

Témoignage de tendre affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur MARCEL LABBÉ

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'hôpital La Pitié

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

qui me donna, en inspirant cette Thèse et en me faisant l'honneur d'en accepter la présidence, un nouveau témoignage de la bienveillance dont il m'a toujours honoré. Qu'il veuille bien recevoir ici l'hommage de ma profonde reconnaissance et de mon attachement respectueux.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A M. HENRI LABBÉ

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. Le Professeur MARCEL LABBÉ

M. Le Docteur LAUNAY

M. Le Professeur LEGUEU

M. Le Professeur DE LAPERSONNE

M. Le Professeur SEBILEAU

M. Le Professeur COUVELAIRE.

M. Le Professeur MARFAN

M. Le Professeur NOBÉCOURT

M. Le Docteur LORTAT-JACOB

M. Le Professeur CLAUDE

M. Le Professeur TEISSIER

M. Le Professeur AUGUSTE BROCA

A MES VENERABLES MAÎTRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BEYROUTH

qui m'ont initié aux études de la Médecine.

A Messieurs les MÉDECINS ET CHIRURGIENS
de l'HÔPITAL DE SAINT GERMAIN EN-LAYE

*en témoignage de la sympathie dont ils
m'ont entouré pendant que je remplissais
auprès d'eux les fonctions d'INTERNE.*

AVANT-PROPOS

Nous prions M. le Professeur Marcel LABBÉ qui nous a permis, pour faire ce travail, d'utiliser les observations de son Service, de bien vouloir agréer l'expression de notre gratitude.

INTRODUCTION

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous voudrions dire pour quelles raisons nous avons repris, à l'inspiration de notre Maître, M. le Professeur Marcel LABBÉ, l'étude de l'action de l'insuline qui a déjà donné lieu à de si nombreux travaux.

Le produit dû à la belle découverte de BANTING et BEST, a d'abord été expérimenté au point de vue de son action sur les hydrates de carbone. On a vu que sous son influence il se produisait une baisse notable de la glycosurie accompagnée d'une chute de la glycémie.

On s'est aperçu ensuite que le principe actif du pancréas agissait sur les corps acétoniques et même très fortement, si bien qu'il est devenu le médicament du coma diabétique.

Plus tard, on se rendit compte que l'insuline agissait sur le métabolisme azoté et rétablissait l'équilibre azoté détruit dans les formes graves du diabète.

On vit ainsi que l'insuline agit sur les trois métabolismes.

L'action de l'insuline sur le métabolisme des albuminoïdes et des graisses dépend-elle de son influence sur le métabolisme des hydrates de carbone comme le sou-

tiennent certains auteurs, ou bien, comme le pense notre Maître M. Marcel LABBÉ, cette action s'exerce-t-elle indépendamment sur chacun des trois métabolismes ?

C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans notre travail.

MODE D'ACTION DE L'INSULINE

HISTORIQUE. — Impressionnés d'abord par l'action de l'Insuline sur la glycémie et la glycosurie, dirigés d'autre part par la notion, habituellement acceptée, que le métabolisme des corps acétoniques est intimement dépendant de celui des hydrates de carbone, certains auteurs ont pensé que l'insuline, améliorant le métabolisme hydrocarboné, permettait, par suite, à l'organisme de brûler les corps acétoniques et d'épargner l'azote. Telle est l'opinion de la majorité des auteurs américains.

En France, MM. BLUM et SCHWAB (1), MM. DESGREZ BERRY et RATHIERY (2), MM. DELEZENNE, HALLION et LEDEBT (3) se sont montrés plus ou moins partisans de cette théorie.

D'autres auteurs ont été frappés par le fait que l'insuline avait une action beaucoup plus considérable, tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue biologique, sur les corps acétoniques que sur les hydrates de carbone et ils ont pensé, que l'action de l'insuline sur

(1) *La Presse Médicale* n° 58, 21 juillet 1923.

(2) *Paris Médical* n° 37, 15 sept. 1923.

(3) *La Presse Médicale* n° 94, 24 nov. 1923.

les trois métabolismes était indépendante. Ainsi, dans un article de la Presse Médicale du 24 novembre 1923, M. Marcel LABBÉ montrait avec MM. NEPVEUX et LAMBRU que s'il existe une certaine concordance entre l'amélioration du métabolisme hydrocarbonné et celle du métabolisme des graisses, *concomitance* ne veut pas dire *dépendance* ; que si ces deux phénomènes se produisent simultanément, il n'en résulte pas forcément qu'ils sont la conséquence l'un de l'autre mais bien plutôt qu'ils dépendent *l'un et l'autre* d'une même cause. Signalant combien le parallélisme est loin d'exister entre l'amélioration du métabolisme hydrocarbonné et celle du métabolisme lipoïde, rappelant son opinion que l'acidose diabétique, contrairement à l'acidose du jeûne, n'est point la conséquence du trouble hydrocarbonné, M. le Professeur LABBÉ concluait avec ses collaborateurs, que l'insuline exerce une action *simultanée* sur l'utilisation des hydrates de carbone, des albumines et des graisses.

Avec des observations à l'appui, M. LABBÉ arrivait aux mêmes conclusions dans sa communication à l'Académie de Médecine, dans la séance du 5 février 1924. Il y faisait ressortir la discordance dans l'évolution du trouble glycorégulateur et celle de l'acidose sous l'influence de l'insuline (1).

Dans un article de la Presse Médicale (2) MM. WIDAL, ABRAMI, WEILL et LAUDAT soulignaient à leur tour l'action

(1) V. aussi sa communication avec MM. NEPVEUX et LAMBRU au XVII^e Congrès français de médecine, tenu à Bordeaux, 27-29 septembre 1923.

(2) *La Presse Médicale* n° 24, 22 mars 1924.

dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie. Après avoir relaté les observations de deux de leurs malades ils montraient qu'on ne saurait toujours se contenter, pour expliquer la diminution des corps acétoniques dans les urines des diabétiques traités par l'insuline, d'admettre que cette diminution relève d'une meilleure utilisation des hydrates de carbone — comme si les graisses et les protéides étaient brûlés « à la flamme plus active des hydrocarbonés ». Ils insistaient sur la dissociation manifeste que l'on constate parfois dans l'action de l'insuline sur la glycosurie d'une part et sur l'acétonurie d'autre part. Ils terminaient en disant que dans un organisme surchargé à la fois de sucre et de corps acétoniques, l'insuline paraît d'abord « aller au plus pressé » et agir d'une façon prépondérante, ou même parfois exclusive, sur l'acétone et ses dérivés.

Dans un nouvel article (1), M. le Professeur LABBÉ démontrait à nouveau cette dissociation qu'il avait déjà exposée dans des publications antérieures, mais en mettant cette fois les observateurs en garde contre toute tendance à diminuer l'importance de l'action de l'insuline sur la glycosurie, action qui est toujours réelle et sensible à condition que le malade ait fidèlement suivi un régime approprié.

(1) *La Presse Médicale* n° 32, 19 avril 1924.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous nous proposons de reprendre l'étude de cette question avec des observations recueillies dans le service de M. le Professeur LABBÉ, pour mettre en lumière l'action *distincte* de l'insuline sur les trois métabolismes et de chercher par quel mécanisme s'exerce cette action.

Nous ferons tout de suite remarquer que ces observations n'ont porté que sur des diabètes graves se manifestant par une élimination de corps acétoniques totaux en quantités considérables.

Il est nécessaire, en effet, de faire porter les investigations sur la *véritable acidose diabétique* caractérisée par l'excrétion de corps acétoniques en quantités *toujours abondantes* et qui a, suivant M. Marcel LABBÉ, une pathogénie spéciale distincte de l'acidose que traduiraient seulement de petites acétonuries; celles-ci pouvant se produire en effet sous l'influence du jeûne, de la privation en hydrocarbonés ou d'un simple déséquilibre de régime.

Dans les observations qui vont suivre et dont quelques-unes ont été publiées en partie par M. LABBÉ (1) nous

(1) *La Presse Médicale* n°94, 24 nov. 1923 et *Bulletin de l'Académie de Médecine*, n° 6, 9 février 1924.

avons repris l'étude, au jour le jour, du régime suivi par chaque malade et nous en avons calculé la richesse en hydrates de carbone, en prenant en considération *non pas seulement* les hydrates de carbone préformés dans l'alimentation *mais aussi* ceux provenant du métabolisme des albuminoïdes et des graisses du régime.

On sait que les graisses fournissent, 10 p. 100 de leur poids d'hydrates de carbone (en glycérine.) Quant aux albumines, SHAFER et d'autres auteurs américains admettent le chiffre moyen de 58 p. 100. Pour LAMBLING, la quantité d'hydrates de carbone fournie par les albumines est assez mal connue puisqu'on l'a successivement fixée à 55 ou 82 p. 100. Afin de nous en tenir à un chiffre moyen et pour la commodité des calculs, nous avons choisi le taux de 60 p. 100.

Calcul des hydrates de carbone totaux du régime. — Il s'agit pour cela de:

1°) Rechercher d'abord la composition, en *albumines, graisses et hydrates de carbone*, du poids donné d'un des aliments du régime.

2°) Calculer la quantité d'hydrates de carbone libérée par le métabolisme des albumines et des graisses du régime (les poids de ces dernières ayant été donnés par l'opération précédente).

3°) Additionner les chiffres trouvés, à celui des hydrates de carbone préformés.

On a ainsi le poids des hydrates de carbone *totaux* d'un des aliments du régime.

4°) Refaire ces mêmes opérations pour chacun des autres aliments composant le régime.

5°) Additionner les résultats.

On a le poids des hydrates de carbone totaux reçus par le malade *en une journée*. (1)

On peut encore, pour simplifier, procéder autrement:

1°) Inscrive successivement sur trois colonnes les poids trouvés d'albumines, de graisses et d'hydrates de carbone du régime.

2°) Additionner les chiffres de chacune de ces trois colonnes et calculer sur le total donné par la première colonne le poids d'hydrates de carbone libérés par les albumines, et, sur le total de la seconde colonne, le poids d'hydrates de carbone libérés par les graisses.

3°) Additionner les résultats au total de la 3^e colonne qui représente les hydrates de carbone préformés dans l'alimentation.

On trouve ainsi les hydrates de carbone *totaux* du régime.

Mais on voit combien le calcul, même ainsi simplifié, représente de travail, surtout quand on songe qu'on est souvent amené à le recommencer assez fréquemment à cause des modifications incessantes que subit nécessairement le régime au cours du traitement, notamment quand celui-ci s'étend sur une longue période.

Aussi, pour notre commodité, avons-nous été amené à nous composer un tableau qu'on trouvera ci-après et qui comprend les aliments usités généralement dans

(1) Le nombre des hydrates de carbone totaux, ainsi calculé pour un régime donné, se trouve, en général, être à peu près le double de celui qu'on trouve en calculant seulement les hydrates de carbone préformés dans les aliments composant ce même régime.

le régime d'un diabétique, avec, en regard, le poids d'hydrates de carbone *totaux*, correspondant à 100 grammes de l'aliment considéré :

TABEAU DONNANT LA COMPOSITION
EN HYDRATES DE CARBONE TOTAUX DES ALIMENTS ENTRANT
USUELLEMENT DANS LE RÉGIME DES DIABÉTIQUES

Les nombres sont rapportés à 100 parties en poids

ALIMENTS	H C T	ALIMENTS	H C T
A mandes sèches (1).....	35, 40	Huile	40, 00
A voine (farine d').....	77, 32	J ambon (cuit).....	46, 50
B eurre	9, 32	L ait de vache.....	7, 31
B iscuits.....	79, 20	L aitue pommée, ro-	
C arotte.....	11, 05	maine.....	3, 81
C houx.....	9, 46	L entilles sèches.....	73, 90
C itron.....	49, 18	M andarine.....	10, 85
C rème fraîche.....	8, 70	Œ uf de poule.....	9, 86
E pinards.....	4, 27	O range.....	42, 12
F romage crème (dit		P ain de gluten.....	52, 00
Suisse).....	10, 65	P oire.....	15, 20
— Gervais (2).....	13, 00	P omme.....	14, 82
— Gruyère (2).....	21, 18	P omme de terre.....	21, 93
— Hollande... ..	23, 23	P ois secs.....	73, 48
— Vache frais		P runaux.....	74, 38
(petit cœur		R iz cuit.....	29, 00
de Paris)... ..	41, 52	S carole.....	5, 63
G roseille	14, 08	V iande (3).....	18, 50
H aricots secs.....	74, 15	— (bouillon de)(2)	0, 55

Nous avons pris pour base, dans la recherche de la composition de chaque aliment en *albumines*, *graisses*

(1) Nous avons classé les aliments par ordre alphabétique afin de pouvoir les retrouver plus rapidement au moment de faire les calculs.

(2) V. LAMBLING, *Récis de Chimie*. Librairie Masson et Cie.

(3) C'est une moyenne.

et *hydrates de carbone* les tableaux composés par M. Marcel LABBÉ d'après les tables publiées par M. J. ALQUIER (1).

Nous avons calculé les hydrates de carbone libérés par les albumines et par les graisses, en prenant, comme nous l'avons indiqué plus haut, les 60 p. 100 du poids des albumines et les 10 % du poids des graisses provenant du régime.

Nous avons résumé les observations de nos malades en des tableaux que l'on trouvera plus loin.

Périodes. — Pour ceux de nos malades qui ont suivi un traitement très prolongé nous avons divisé le temps en périodes pendant chacune desquelles le traitement comportait, en général, un *même nombre d'unités* d'insuline. Quant aux éléments figurant sur les autres colonnes, ils ont été obtenus en prenant la *moyenne* des chiffres quotidiens relevés sur les observations durant cette période.

Cependant pour ceux de nos malades dont les corps acétoniques totaux sont tombés très rapidement sous l'influence du traitement, nous avons reproduit au jour le jour, les différentes phases de l'évolution de leur diabète.

(1) V. *Régimes alimentaires* de M. Marcel LABBÉ. Librairie J.-B. Baillière et fils.

ÉTUDE DES OBSERVATIONS

PLAN

Nous essaierons d'en dégager successivement:

I. L'action comparée de l'Insuline sur le métabolisme des graisses et sur celui des hydrates de carbone.

II. L'action comparée de l'INSULINE et du REGIME sur le métabolisme des hydrates de carbone d'une part et sur celui des graisses d'autre part.

III. L'action de l'insuline sur le métabolisme azoté.

I. — ACTION COMPARÉE DE L'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME DES GRAISSES ET SUR CELUI DES HYDRATES DE CARBONE

Nous étudierons dans ce chapitre:

1°) L'évolution comparée de la glycosurie, ou mieux de la *tolérance* aux hydrates de carbone, et de l'acidose.

2°) Le *taux* de la tolérance aux hydrates de carbone au moment où les corps acétoniques tombent à zéro.

3°) L'équilibre kétogène au moment où disparaît l'acidose.

Tolérance aux hydrates de carbone totaux (1). — Avant d'aborder l'étude de ces différents chapitres, nous voudrions expliquer pourquoi à l'évolution de la *glycosurie* nous préférons celle de la *tolérance* aux hydrates de carbone totaux pour la comparer à l'évolution de l'acidose sous l'influence du traitement.

Pour comparer l'évolution du métabolisme hydrocarboné à celle de l'acidose, nous ne nous sommes pas servi, en effet, de la courbe de la glycosurie, *parce que la glycosurie à elle seule n'a pas de signification pronostique.* Elle n'a de valeur que si on la compare au régime hydrocarboné.

En examinant sur un graphique la courbe de la glycosurie et celle de la tolérance aux hydrates de carbone, on pourrait admettre *à priori* que la courbe de la tolérance aux hydrates de carbone d'une part et celle de la glycosurie de l'autre, doivent être toujours symétriques, c'est-à-dire que lorsque la première s'élève, la seconde doit nécessairement s'abaisser et vice-versa, *quelle que soit la richesse du régime suivi.*

Ce n'est cependant pas ce qui se dégage toujours des graphiques que nous avons dessinés d'après chacun de nos différents tableaux et dont nous reproduisons ici quelques-uns.

Alors que sur la plupart d'entre eux, nous voyons les courbes de la glycosurie et celles de la tolérance aux hydrates de carbone admirablement symétriques, esquis-

(1) On obtient le chiffre de la *tolérance aux hydrates de carbone totaux*, en retranchant du poids des hydrates de carbone totaux apportés par le régime de 24 heures, le poids du sucre éliminé par les urines pendant le même laps de temps.

sant, en s'entrecroisant, des losanges ou d'autres polygones réguliers, sur quelques autres graphiques, au contraire, elles sont paradoxalement, pourrait-on dire, parallèles.

Ainsi chez Bar... (voir graphique) la glycosurie est dans la période du 13-16 nov. 1923 au chiffre moyen de 1 gr. 7. La tolérance aux hydrates de carbone totaux est alors de 98 gr. en moyenne.

Le 8 déc. la glycosurie, après une ascension régulière atteint le chiffre de 44 gram.; eh bien, la tolérance, elle, s'est améliorée régulièrement et a atteint le chiffre de 119.

Dans la période du 11-12 déc. chez cette même malade, la glycosurie après s'être abaissée régulièrement arrive à 28 gram. La tolérance pendant ce temps-là s'abaisse pour arriver à 59 gram.

Mais à partir de ce moment-là les choses semblent s'arranger et les deux courbes sont désormais régulièrement symétriques.

Même parallélisme dans les deux courbes chez MART ... entre le 24 et le 25 déc.

De même chez FRANC... entre la période 3-11 et la période 17-19 octobre.

Il y a donc intérêt à étudier l'évolution de la *tolérance* plutôt que celle de la *glycosurie* et ce, à cause du régime.

Si le régime était constant on pourrait se servir de la glycosurie. Mais il change suivant les indications tirées de l'évolution de la maladie.

Nous sommes, en effet, obligés ici, comme c'est d'ailleurs toujours le cas en clinique, de surprendre et de noter les coïncidences, quand elles se produisent, sans pouvoir les diriger ni les provoquer.

Nous essayons de tirer un enseignement d'après des observations de sujets, qu'on avait exclusivement pour but de guérir. Ce qui rend la tâche évidemment moins aisée que s'il s'était agi de faits recueillis dans un laboratoire de physiologie où il aurait été, en l'espèce, si facile de rendre *fixe*, ou de *varier* le régime hydrocarboné à volonté.

Nous parlerons donc toujours dans nos observations de la *tolérance* aux hydrates de carbone totaux plutôt que de la *glycosurie*.

1°) ÉVOLUTION COMPARÉE DE LA TOLÉRANCE AUX HYDRATES DE CARBONE ET DE L'ACIDOSE.

L'examen de nos tableaux (surtout traduits en courbes), montre d'une façon très nette la concordance qu'il y a en général dans l'évolution des deux métabolismes: quand le métabolisme des hydrates de carbone s'améliore, celui des graisses s'améliore aussi.

Nous ferons remarquer cependant que:

- 1°) dans certains cas il y a *discordance* ;
- 2°) Quand il y a parallélisme, le parallélisme n'est pas toujours *exact*.

C'est ce que nous verrons se dégager tour à tour de l'examen attentif de nos observations.

I. OBSERVATION BAR... (V. tableau et graphique)

Concordance — discordance — concordance.

Tel est le résumé de cette observation.

En effet : à partir de la période 13-16 novembre jusqu'à celle du 11-12 décembre les deux courbes, celle de la tolé-

rance aux hydrates de carbone totaux et celle des corps acétoniques totaux sont parfaitement concordantes : lorsque les corps acétoniques tombent, la tolérance s'élève et vice-versa ; ainsi les corps acétoniques qui étaient à 27 grammes au début s'abaissent jusqu'à 3 gr. 2 pour remonter progressivement jusqu'à 13 gr. 5.

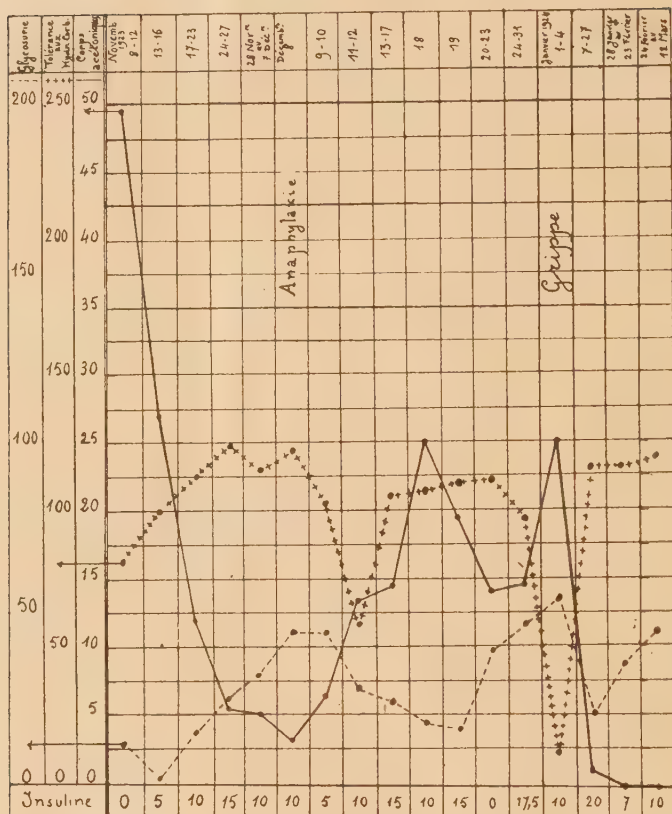
Pendant le même temps, la tolérance décrit une courbe en sens inverse ; elle s'élève de 98 à 119 pour redescendre à 59. Donc concordance parfaite dans l'action de l'insuline sur les deux métabolismes.

Mais à partir de ce moment, les choses se passent autrement : les corps acétoniques totaux continuent de remonter pour passer progressivement de 13,5 à 25 le 18 décembre. Pendant ce temps-là la courbe de la tolérance au lieu de suivre une direction inverse, s'élève au contraire elle aussi

TABLEAU I. — Observation Bar...

DATES	Insuline	H C. T. du régime	Glyco- surie	Tolé- rance aux H C.T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	OBSERVATIONS
1923	Unités						
8-12 novem.	0	91	41	80	49		
13-16 »	Byla. inj. 5	100	2	98	27		
17-23 »	» 10	128	15	113	12		
24-27 »	» 15	146	24	122	6		
28-7 décem.	Sup. 10	147	31	116	4,9		
8 »	Inj. 10	163	44	119	3,2		Anaphylaxie.
9-10 »	5	148	44	104	6,5		
11-12 »	10	87	28	59	13,5		
13-17 »	15	132	26	106	14,5		
18 »	10	126	18	108	25		
19 »	15	126	17	109	19		
20-23 »	0	148	39	109	14		
24-31 »	Suppos. 17,5	145	46	99	14,5		
1-4 janv. 1924	Inj. 10	64	53	11	27,5		Grippe du 21 décembre au 10 janvier
7-27 »	20	152	20	132	1,7		
28-23 février.	Léo 7	165	34	131	0		
24-12 mars...	10	176	44	132	0		

GRAPHIQUE I. — Observation Bar...



pour rester en plateau au moment où les corps acétoniques subiront une nouvelle baisse.

Ce n'est qu'à partir de la période 24-31 décembre que la concordance réapparaît, et une concordance parfaite cette fois. En effet, les corps acétoniques totaux passent successivement de 14,5 à 27,5, 1,7, 0, 0 et la tolérance atteint tour à tour 98, 11, 132, 131, 132.

Il eût été difficile d'imaginer une observation plus démons-

trative que celle que nous venons d'analyser pour voir combien l'insuline montre de l'indépendance dans son action sur le métabolisme hydrocarboné d'une part et sur celui des lipoides d'autre part.

II. — OBSERV. BEAUV... — *Discordance puis concordance*

En effet, la tolérance aux hydrates de carbone passe de — 8 à + 58 puis à 36. Les corps acétoniques passent de 18 à 32 et puis à 24. Mais à partir du 16 décembre, l'amélioration se traduit nettement sur les deux métabolismes à la fois. En effet, la tolérance passe de 45 à 113, pendant que les corps acétoniques s'acheminent vers zéro.

TABLEAU II. — Observation Beauv....

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux du régime	Glyco- sarie	Tolé- rance aux H.C.T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1923	Unités						
9 décembre.	0	118	126	— 8	18		
10 »	»	»	97	+ 21	37		
11 »	»	»	60	58	32		
12 »	»	»	82	36	24		
13 »	Roussel 5	»	117	1	—	++	
14 »	»	»	22	96	—	++	
15 »	»	»	44	74	—	++	
16 »	»	»	73	45	31		
17 »	»	»	37	81	9		
18 »	»	»	32	86	6,3		
19 »	»	»	34	84	2		
20 »	10	128	23	95	7		
21 »	»	»	31	87	0,3		
22 »	»	»	9	109	0,2		
23 »	»	»	6	112	0,3		
24 »	»	»	20	98	0,2		
25 »	»	»	0	118	0,2		
26 »	»	»	15	113	0,1		

III. — OBSERV. BLI... — *Discordance nette*

A considérer l'ensemble de l'évolution on note, c'est certain, une amélioration des deux métabolismes. Mais quand on y regarde de près on s'aperçoit combien l'action de l'insuline a été inégale sur les 2 métabolismes.

En effet, les corps acétoniques qui étaient à 44 dans la période 19-24 octobre sont tombés à 9 dans la période 24-29 octobre pour disparaître ensuite.

Pendant le même temps, la tolérance a hésité entre les

TABLEAU III. — Observation Bli...

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolé- rance aux H.C.T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1923	Unités						
19-24 octobre.	5	157	116	41	44		
24-29 »	10	118	66	52	9	+ f	
29-31 »	15	118	73	45	—	+ f	
1-5 novemb.	15	148	96	52	indosables		
5-18 »	20	167	22	145	0		
18-30 »	25	181	36	145	id.		
1-14 décemb.	30	id.	10	171	id.		
14-19 »	25	id.	0	181	id.		
19-23 »	20	id.	0	181	id.		
23-28 »	id.	id.	12	159	id.		
28 déc. - 2 janv. 1924	id.	id.	0	181	id.		
2-9 »	id.	183	37	146	id.		

chiffres de 41, 52, 45, 52 ce n'est qu'ensuite qu'elle s'élève. Il y a donc là une discordance *très nette* entre l'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone et sur celui des corps acétoniques.

On ne peut donc pas dire, ici surtout, que c'est par l'amélioration des hydrates de carbone que l'acidose a disparu puisque au moment où celle-ci est tombée à 0, la tolérance n'avait encore subi aucune amélioration.

IV. — OBSERV. COUST... (Voir graphique)

Exemple remarquable, surtout dans la première partie de l'observation, pour montrer comment on peut grâce au régime seul (aidé parfois de la cure de jeûne) obtenir des réductions rapides de la glycosurie et une élévation de la tolérance. Cette même partie de l'observation permet de montrer combien l'action du régime est plus énergique sur le métabolisme des hydrates de carbone que sur celui des albumines et des graisses.

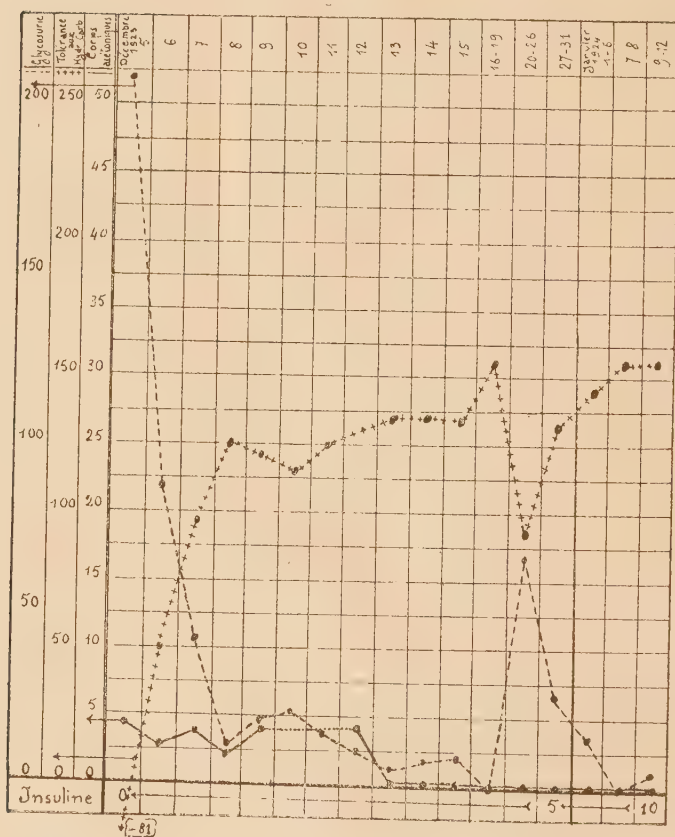
TABLEAU IV. — Observation Coust...

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolé- rance aux H. C. T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1923	Unités						
5 Décembre.	0	127	208	— 81	4,6		
6 »	id.	139	89	+ 50	2,7		
7 »	id.	id.	42	97	3,6		
8 »	id.	id.	12	127	2 —		
9 »	id.	id.	18	121	—	+	
10 »	id.	id.	21	118	—	++	
11 »	id.	id.	16	123	—	+	
12 »	id.	id.	10	129	4,1		
13 »	id.	id.	6	133	0		
14 »	id.	id.	7	132	id.		
15 »	id.	id.	7	132	id.		
16-19 »	id.	157	0	157	id.		
20-26 »	id.	id.	66	91	id.		
27-31 »	5	id.	27	130	id.		
1-6 Janv. 1924	id.	id.	13	144	id.		
7-8 »	id.	id.	0	157	id.		
9-12 »	40	161	6	155	id.		

En effet, la tolérance passe en l'espace de 24 heures de — 81 à + 50 : le lendemain elle est à + 97, le surlendemain à + 127 et continue dans la suite de rester élevée.

Les corps acétoniques, eux, ont été améliorés aussi, mais combien peu et combien lentement quand on considère l'amélioration remarquable subie par la tolérance aux hydrates de carbone.

GRAPHIQUE II. — Observation Coust...



V. — OBSERV. FRANC. — *Concordance*, puis *discordance*.

L'action de l'insuline donne une amélioration des deux métabolisme, jugée par l'élévation progressive de la tolérance et la diminution des corps acétoniques. Au moment où ceux-ci qui étaient de 23,5 au début sont tombés à zéro, la tolérance aux hydrates de carbone a passé progressivement de 78 à 157 et 172. Il semble qu'il y ait eu là une évolution parallèle. Mais où la discordance s'accuse c'est lorsque, dans la suite, nous voyons la tolérance s'abaisser de 172 à 82 pour repasser à 91 alors que les corps acétoniques restent toujours à l'état de traces.

En résumé: 1° l'amélioration du métabolisme lipoïde a précédé et de beaucoup celle du métabolisme hydrocarboné;

TABLEAU V. — Observation Franc...

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolé- rance aux H. C. T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1923	Unités						
24-29 Octobre	0	421	53	78	23,5		
30-2 Novemb.	5	404	43	61	14,8		
3-11 »	10	443	35	108	6,9		
13-16 »	15	464	42	122	4,5		
17-19 »	20	164	41	123	1,8		
20-1 Décemb.	25	162	26	136	0,3		
2 déc.-12 janv. 1924	30	466	9	157	0		
13 janv.-12 fév.	30 ^{inj. 20 Nas. 10}	202	30	172	id.		
13 fév.-8 mars.	80	203	80	123	—	+ f	
9-26 »	30	192	110	82	—	+	
27 mars-9 avril.	30	187	96	91	—	+	
10 »	25	202	83	149	—	+ f	

1. Injection 20 unités. — Voie nasale 10 unités.

2° L'amélioration du métabolisme lipoïde a été stable, alors que celle du métabolisme hydrocarboné a fléchi après avoir mis beaucoup de temps à se réaliser.

On ne saurait donc dire, ici non plus, que le métabolisme lipoïde s'est amélioré *à la suite* d'une amélioration de la tolérance aux hydrates de carbone, puisque celle-ci a *suivi* celle-là.

VI. — OBSERV. GESS... — *Concordance légère*

Là, il y a certainement parallélisme dans l'amélioration des deux métabolismes. On remarquera seulement un léger retard dans l'amélioration du métabolisme des graisses.

TABLEAU VI. — Observation Gess...

DATES	Insuline	Hydrates de carbone / totaux	Glyco- surie	Tolé- rance aux H.C.T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1924	Unités						
6 Avril.....	0	401	62	39	—	++	
7 »	id.	id.	73	28	31		
8 »	id.	id.	73	28	17		
9 »	id.	id.	65	36	13		
10 »	5	id.	47	54	11		
11 »	id.	id.	31	70	12		
12 »	id.	114	4	110	3		
13 »	id.	id.	2	112	3		
14 »	id.	id.	3	111	6		
15 »	id.	id.	0	114	0,2		
16 »	id.	136	0	136	—	traces	
17 »	id.	163	0	163	—	»	
18 »	id.	id.	0	163	—	»	
19 »	id.	id.	0	163	—	»	
20 »	id.	174	indos.	174	—	»	
22 »	id.	185	0	185	—	»	
24 »	id.	214	2	212	—	»	
26 »	id.	234	0	234	—	»	
28 «	id.	256	0	256	—	0	

VII. — OBSERV. LAHAR... — *Concordance parfaite*

D'un bout à l'autre de l'observation, le parallélisme est remarquable. Les corps acétoniques tombent de 25 à 1,7, la tolérance s'élève de 48 à 106. Les corps acétoniques remontent à 10, la tolérance retombe à 65. Et il en est ainsi jusqu'à la fin de l'observation.

TABLEAU VII. — Observation Lahar...

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolé- rance aux H. C. T.	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
.. 1923	Unités						
4-8 Août....	0	84	36	48	25		
9-11 »	5	102	24	81	14,5		
12-15 »	10	108	2	106	1,7		Le 15, acci- dents d'hy- poglycémie
16-23 »	0	id.	43	65	10—		
24-26 »	Americ 5	id.	—	—	4,6		
27-30 »	» 10	115	35	80	1,5		
31-4 Septemb.	» 0	id.	64	51	4—		
5-6 »	Byla 5	126	65	61	2,3		
7-8 »	» 10	id.	50	76	0,08		
9 »	» 5	id.	11	115	0,31		
10-11 »	» 10	id.	30	96	0		

VIII. — OBSERV. LI... — *Parallélisme faible*

Il y a, en effet, amélioration des deux métabolismes mais, combien inégalement ! Alors que la tolérance s'améliore très rapidement au cours des quatre premiers jours les corps acétoniques restent élevés. Dans la suite, la tolérance, après un état stationnaire, continue à s'élever tandis que les corps acétoniques qui étaient brusquement tombés de 53 à 16 et à 11 mettent ensuite beaucoup de temps pour arriver au voisinage de 0.

En somme, là, on peut s'étonner qu'étant donnée l'élévation rapide de la tolérance on n'ait pas eu une amélioration semblable de l'acidose. On peut penser qu'ici l'action du régime a été plus efficace que celle de l'insuline.

TABLEAU VIII. — Observation Li...

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolé- rance au H. C. T.	Corps acéto- niques totaux	Gerhardt	Observations
1924	Unités						
15 Mai.....	0	67	—	—	—		
16 »	0	98	110	-42	62,1		
17 »	Roussel Supposit.	83	70	+13	68,2		
18 »	id.	98	33	65	47,2		
19 »	id.	id.	42	86	53,6		
20 »	10	id.	44	84	16—		
21 »	id.	id.	46	82	44—		
22 »	id.	id.	17	81	—	+	
23 »	id.	id.	17	81	9	+	
24 »	5	72	45	57	—	+	
25 »	10	103	44	92	—	+	
26 »	id.	108	8	100	—	+	
27 »	id.	108	8	100	—	+	f
28 »	id.	139	9	130	—	+	f
29 »	id.	148	0	148	4,45	+	
30 »	id.	91	0	91	—	traces	

IX. — OBSERV. MART. — *Discordance puis concordance*

En effet, dans la première partie de cette observation la tolérance subit une amélioration remarquable puisqu'elle passe de 118 à 236. Pendant ce temps-là, les corps acéto- niques sont à peine modifiés.

Mais dans la suite, la tolérance oscille légèrement tout en restant très satisfaisante ; en même temps, les corps acéto-

niques tombent de 5,17 à 0,44 et demeurent au voisinage du zéro.

TABLEAU IX. — Observation Mart....

DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolé- rance	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1923.	Unités						
17 Décembre.	25	148	—	—	—	—	
18 »	20	144	26	418	6,12		
19 »	15	166	9	457	6,46		
20 »	id.	234	76	458	4,44		
21 »	id.	276	40	236	5,17		
22 »	id.	227	13	214	0,44		
23 »	id.	233	16	217	0,32		
24 »	id.	248	47	201	0,66		
25 »	id.	308	67	241	—	0	

X. — OBSERV. POIN... (Voir graphique). — *Discordance*, *concordance*, puis encore *discordance* et enfin de nouveau *concordance*

Dans les courbes mouvementées aux multiples clochers qui traduisent cette observation sur notre graphique, nous arrivons cependant, avec un peu d'attention, à distinguer tour à tour une discordance et une concordance très nettes dans l'évolution des deux métabolismes.

a) *Discordance*. — Les corps acétoniques montent de 35 à 40 pendant que la tolérance s'améliore légèrement en passant de 29 à 40.

La tolérance tombe de 40 à 15, cela n'empêche, pas l'acidose de s'atténuer puisqu'elle passe de 40 à 12.

La tolérance s'améliore en s'élevant de 15 à 45, mais l'acidose, manifestant toujours son indépendance, s'aggrave légèrement et passe de 12 à 17.

b) *Concordance*. — La tolérance tombe brusquement de

TABLEAU X. — Observation Poin...

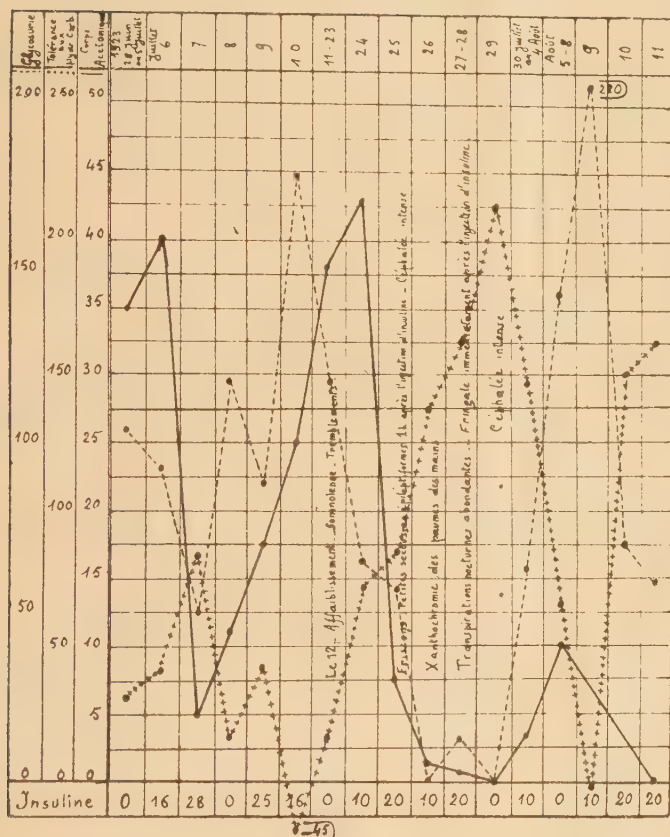
DATES	Insuline	Hydrates de carbone totaux	Glyco- surie	Tolér- rance	Corps acétoni- ques totaux	Gerhardt	Observations
1923	Unités						
28 juin-5 juil..	0	133	404	29	35,2		Le 12, affai- blissement, sommolen- ce, tremble- ment.
6 »	16	id.	93	40	39,8		
7 »	28	id.	48	85	8 -		Le 25, fris- sons, petites
8 »	0	id.	117	15	11,8		secousses
9 »	25	id.	88	45	17,1		épileptifor- mes 1 heure
10 »	16	id.	178	-45	25,9		après l'in- jec. d'insuli-
11-23 »	0	135	118	+17	38 -		ne. Céphal.
24 »	10	138	65	73	43,4		intense.
25 »	20	id.	53	85	7,3		Xanthochrom
26 »	10	id.	0	138	1,1		paumes des
27-28 »	20	177	13	164	0,6		maines.
29 »	0	212	0	212	0 -		
30-4 Août.	10	217	72	145	2,9		Le 27, transp.
5 8 »	0	218	153	65	9,6		noct. abon ^{te} , fringale im-
9 »	10	id.	220	-2	—	+	méd. après
10 »	20	id.	70	+148	—	+	inj., transp.
11 »	20	id.	58	160	0	0	pr. noct., céphal. pers- ist. au mat.

+ 45 à — 45 pendant que les corps acétoniques passent de 17 à 26.

c) *'Discordance.* — La tolérance se relève et atteint le chiffre de + 73 (au lieu de — 45) les corps acétoniques ne suivent pas la même voie d'amélioration et montent de 26 à 43 grammes.

d) *Concordance.* — Enfin, c'est l'accord parfait ; et le parallélisme, rigoureux cette fois, se poursuit sans défaillance. En effet, la tolérance s'élève de 73 à 85, à 138, à 164, à 212 puis s'abaisse à 145, 65, — 2, puis se relève à 148, à 160. Parallèlement, l'acidose s'abaisse en passant de 43 à 7,3, 1,1, 0,6 et à zéro, puis se relève à 3 et à 10 et puis finalement retombe à zéro.

GRAPHIQUE III. — Observation Poin...



On voit d'après ce qui précède qu'on ne saurait établir, *a priori*, un rapport quelconque entre les différents effets produits par l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone et sur celui des graisses.

S'il était réel que c'est grâce à une meilleure utilisation des hydrates des carbone que s'améliorait le métabolisme des albumines et des graisses nous aurions dû toujours

voir l'amélioration de l'acidose suivre — nous disons bien : *suivre* — l'amélioration du métabolisme hydrocarboné. Ce n'est cependant pas ce que nous avons vu toujours. Nous avons remarqué au contraire l'amélioration du métabolisme des graisses *précéder* celle du métabolisme des hydrates de carbone, ou au contraire se traduire par une évolution en sens inverse.

2° TAUX DE LA TOLÉRANCE AUX HYDRATES DE CARBONE AU MOMENT OU DISPARAIT L'ACIDOSE. — S'il est vrai que l'amélioration du métabolisme des graisses sous l'influence de l'insuline est le corollaire de l'amélioration du métabolisme hydrocarboné, il est de toute évidence que le moment où les corps acétoniques tombent à zéro (ou bien seulement à l'état de traces), doit coïncider avec un chiffre toujours élevé de la tolérance.

Nous avons donc pour nous en rendre compte, noté la tolérance aux hydrates de carbone chez tous nos malades au moment où disparaissait l'acidose et voici les chiffres que nous avons trouvés :

I. BAR... ..	131	VI. GESS... ..	256
II. BEAUV... ..	87	VII. LAHAR... ..	96
III. BLI... ..	52	VIII. LI... ..	91
IV. COURT... ..	133	IX. MART... ..	241
V. FRANC... ..	157	X. POIN... ..	160

On voit combien ces chiffres sont peu comparables entre eux et peu démonstratifs. On ne saurait vraiment pas conclure d'après l'évolution du métabolisme hydrocarboné à celle du métabolisme des graisses. On risquerait

en effet de grosses erreurs de pronostic, vu qu'à une évolution identique du métabolisme des graisses, c'est-à-dire à une acidose équivalant à zéro chez tous nos sujets, correspondent des chiffres de la tolérance aux hydrates de carbone aussi différents que peuvent l'être 131, 87, 52, 133, 157, 256, 96, 241 et 160.

On pourrait objecter que chaque sujet ayant une tolérance limite individuelle, nos malades ont pu accuser en somme au moment de la disparition de l'acidose, la tolérance aux hydrates de carbone la plus élevée qu'ils étaient capables d'atteindre.

Nous avons donc cherché chez chaque malade, le chiffre de la tolérance le plus élevé qu'il nous a été donné de noter au cours de son traitement. Voici, en regard des chiffres de la tolérance au moment de la disparition de l'acidose, les chiffres correspondant à la tolérance la plus élevée accusée par chaque malade au cours de son traitement.

Noms des Malades	Tol. H C T		Noms des Malades	Tol. H C T	
	au moment dispar. acidose	la plus élevée		au moment dispar. acidose	la plus élevée
I. Bar... ..	131	132	VI. Gess... ..	256	256
II. Beauv... ..	87	118	VII. Lahar... ..	96	113
III. Bli... ..	52	181	VIII. Li... ..	91	122
IV. Const... ..	133	157	IX. Mart... ..	241	241
V. Franc... ..	157	172	X. Poinc... ..	166	164

Là encore, rien de démonstratif; quelquefois les chiffres sont voisins, d'autres fois ils sont très éloignés les uns

par rapport aux autres. Et cela prouve simplement, et une fois de plus, la concordance et la discordance — que nous avons, tour à tour, maintes fois relevées et soulignées au cours de l'analyse de nos observations — dans l'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone d'une part et sur celui des graisses d'autre part.

En somme rien qui puisse nous permettre de démontrer un rôle intermédiaire du métabolisme hydrocarboné dans l'amélioration du métabolisme des graisses sous l'influence de l'insuline.

3° EQUILIBRE KÉTOGÈNE.

On sait que tout régime contient, en proportions variables, des composés kétogènes c'est-à-dire, des substances capables de donner naissance à des corps acétoniques, et des composés antikétoènes, ou substances susceptibles d'empêcher la formation des corps acétoniques.

On sait aussi que les composés kétogènes sont principalement apportés par les graisses, tandis que les composés antikétoènes proviennent surtout des hydrates de carbone retenus par l'organisme.

On a cherché à établir un rapport entre ces divers composés et des auteurs américains; entre autres: SHAFER, WOODYATT, LADD et PALMER, HUBBARD et WRIGHT, HUBBARD et NICHOLSON, ont donné des formules permettant de le déterminer.

Voici la formule donnée par HUBBARD et NICHOLSON (1) et qui est celle que nous avons adoptée dans nos calculs.

$$100 \times \frac{4.5 \text{ H. C. du régime en poids} - \text{glycosurie} + 25 \text{ 0.0 protéines en poids.}}{95 \text{ 0.0 de graisses en poids.}}$$

(1) *J. Of. Biol. Chem.*, juillet 1922.

Dans cette formule: le *facteur* 1,5 représente le nombre par lequel il faut multiplier le glucose pour avoir l'équivalence en acides gras.

25 % *de protéines* représentent la quantité de glucose probable des protéines.

95 % *des graisses* représentent la quantité d'acides gras que la graisse donne par hydrolyse.

D'après ces auteurs, la valeur du rapport est d'environ 80 % quand la formation d'acétone est normale.

Tout abaissement de ce rapport indiquerait par conséquent une prédominance des composés kétoènes et permettrait de prévoir une élévation de l'acidose.

Nous avons établi cette formule pour chacun de nos malades au moment où l'acidose était tombée à zéro. Nous devons avouer que les chiffres trouvés ne nous paraissent être très démonstratifs.

Voici en effet ces chiffres:

I. BAR... ..	95 %	VI. GESS... ..	580 %
II. BEAUV... ..	137 %	VII. LAHAR... ..	100 %
III. BL... ..	8 %	VIII. LI... ..	230 %
IV. COUST... ..	149 %	IX. MART... ..	230 %
V. FRANC... ..	95 %	X. POIN... ..	87 %

Chez tous nos malades l'acidose était pourtant la même, c'est-à-dire égale à zéro; on devait donc trouver chez tous un rapport égal ou à peu près, à 80 %, donné comme critérium par les auteurs.

Or il suffit de considérer les chiffres obtenus, pour se rendre compte de la difficulté qu'il y aurait à prévoir, d'après ces rapports, l'évolution de l'acidose.

On se rend bien compte de cette difficulté en examinant de près la formule qui permet de les déterminer.

Il suffit en effet que la glycosurie atteigne des proportions considérables pour réduire le numérateur à un chiffre voisin de zéro ou même à un nombre, de signe négatif, comme ce fut le cas de Bl... chez qui on trouve — 8 %.

Par contre, si la tolérance est très élevée, autrement dit, si le régime étant très riche en hydrates de carbone, la glycosurie est nulle, le numérateur devient considérable et on trouve un rapport extrêmement élevé comme ce fut le cas chez Gess... (580 %), chez Li... (230 %), chez Mart... (230 %), etc...

Ce qui prouve une fois de plus que chez les diabétiques soumis au traitement par l'insuline, l'évolution de l'acidose est *indépendante* de celle du métabolisme hydr. carboné.

II. — ACTION COMPARÉE DE L'INSULINE D'UNE PART, ET DU RÉGIME D'AUTRE PART, SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE, ET SUR CELUI DES GRAISSES

A. — ACTION DE L'INSULINE:

1°) *Sur le métabolisme des graisses.*

On a vu que cette action est incomparable notamment dans les cas de diabète grave. Elle fait disparaître très rapidement l'acidose surtout quand l'administration de l'insuline a été suffisamment énergique. Elle est devenue de ce fait le traitement, par excellence, du coma diabétique, qu'on traitait jusqu'ici avec plus ou moins de succès uniquement par les alcalins.

2°) *Sur le métabolisme des hydrates de carbone.*

Il est incontestable qu'elle agit favorablement en abaissant la glycosurie et la glycémie et en élevant la tolérance aux hydrates de carbone. Mais nous avons maintes fois relevé au cours de nos observations que l'amélioration du métabolisme hydrocarboné était souvent en retard sur celle du métabolisme des graisses et que souvent même elle manquait.

L'action de l'insuline s'est montrée donc dans l'ensemble plus énergique sur le métabolisme des graisses que sur celui des hydrates de carbone.

B. — ACTION DU RÉGIME:

1°) *Sur le métabolisme des graisses.*

Si nous suivons nos observations aux périodes où le traitement par l'insuline n'était pas encore institué (ou avait été interrompu) nous voyons l'acidose, ou bien continuer à s'élever, ou bien rester stationnaire, ou bien, plus rarement, s'abaisser, mais alors très lentement et très peu en effet, il faut attendre l'intervention de l'insuline pour voir précipiter les corps acétoniques vers zéro).

2°) *Action sur le métabolisme des hydrates de carbone.*

Ici l'action du régime, surtout aidé de la cure de jeûne, est considérable; dans presque toutes nos observations la tolérance a commencé à s'élever déjà sous la seule influence du régime, avant l'intervention de l'insuline.

L'exemple le plus frappant, c'est celui de Coust... Sous l'action seule du régime les corps acétoniques qui d'ailleurs n'étaient pas fort élevés (ils n'atteignaient même pas 5 grammes) se modifient très peu, et mettent presque dix jours à disparaître.

Par contre la tolérance qui était négative devient positive, et de — 81 elle passe *en moins de trois jours* à + 127, d'où une augmentation, par conséquent, de 208 grammes de l'utilisation des hydrates de carbone sous la seule influence du régime.

Il est intéressant, pour juger davantage de l'action merveilleuse de la cure de jeûne sur l'évolution du métabolisme hydrocarboné, de consulter l'article (publié par M. Marcel LABBÉ dans les Annales de Médecine, tome X, n° 1, Juillet 1921. On y voit, confirmée par les nombreuses observations accompagnant le texte, l'influence consi-

dérable que la cure de jeûne exerce sur la chute de la glycosurie et de la glysémie.

On peut donc dire avec M. Marcel LABBÉ que l'insuline a une action plus énergique sur l'acidose que le régime; que, par contre, avec le régime on obtient une action plus marquée sur la glycosurie, la glycémie, et la tolérance aux hydrates de carbone qu'avec l'insuline.

III. — ACTION DE L'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME AZOTÉ

Elle corrige le trouble profond du métabolisme azoté qui est la caractéristique du diabète grave. Elle empêche la déperdition d'azote, la dénutrition azotée, elle rétablit l'équilibre azoté et même compense les pertes antérieures par une fixation d'azote; les observations de WILDER et BOOTHBY, celles d'OLMSTED et KAHN, l'ont bien montré.

Dans un cas de diabète très grave, chez un malade qui avait déjà subi trois atteintes de coma traité par le bicarbonate de soude, M. LABBÉ à qui nous empruntons ces lignes (1), a vu avant le traitement par l'insuline une déperdition azotée de 2 gr. 47 par jour; après huit jours de traitement, une fixation d'azote de 5 gr. 19 et 7 gr. 10 par jour.

(1) *Bulletin de l'Acad. de Médec.*, n° 6, 5 février 1924.

ESSAI DE PATHOGÉNIE

De l'étude minutieuse que nous venons de faire de nos observations, de l'examen attentif de l'évolution des différentes manifestations du diabète chez chacun de nos malades, se dégage d'une façon nette, l'action incomparable de l'insuline (avec l'appui indispensable, bien entendu, du régime) sur le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des albuminoïdes.

Mais à aucun moment nous n'avons vu, *malgré le soin que nous avons mis à la rechercher*, une dépendance quelconque entre les différents faits que nous avons relevés. Il nous a été impossible d'établir d'une façon certaine un rôle prépondérant des hydrates de carbone dans l'amélioration du métabolisme des albuminoïdes et des graisses, comme l'admettent certains auteurs.

Parce que trois fonctions sont améliorées *simultanément* on veut, en effet, que ce soit, *par l'intermédiaire* de l'une d'entre elles que se fasse l'amélioration de l'une ou des deux autres fonctions.

On pourrait, si on voulait, soutenir exactement l'inverse, et avec les mêmes arguments.

Mais, prenons un exemple:

Considérons une insuffisance du pancréas (pour ne pas trop nous éloigner de l'insuline) par sclérose de cet organe.

Nous assistons à une altération du métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des albumines par arrêt de la sécrétion externe. Disons-nous à ce moment-là que c'est par une altération *primitive* du métabolisme hydrocarboné que se produit l'altération du métabolisme des albumines et des graisses ? Non ! Nous avons pris l'habitude de dire plutôt qu'il manque, pour assurer ces différents métabolismes, une amylase, une protéase et une lipase. Nous admettons donc dans la sécrétion *externe* du pancréas trois fonctions indépendantes. Pourquoi n'admettrait-on pas également dans la sécrétion *interne* trois principes agissant chacun pour son compte ?

CONCLUSIONS

Il résulte de l'étude de nos observations que :

I. — L'insuline agit à la fois sur le métabolisme des hydrates de carbone, des albuminoïdes et des graisses.

II. — Il ne paraît pas exister une dépendance entre ces différents faits.

I. — L'INSULINE AGIT A LA FOIS SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE, DES ALBUMINOÏDES ET DES GRAISSES :

a) *Action sur le métabolisme, des hydrates de carbone:*

1°) L'insuline diminue la ⁻glycosurie ;

2°) Elle augmente la tolérance aux hydrates de carbone. Une unité *physiologique* d'insuline permet l'utilisation de 4-5 grammes d'hydrates de carbone en moyenne.

3°) Elle abaisse la glycémie.

b) *Action sur le métabolisme azoté.*

L'insuline rétablit l'équilibre azoté et même permet de compenser les pertes antérieures par une fixation d'azote.

c) *Action sur le métabolisme des graisses.*

L'acidose, qui est une des caractéristiques du diabète grave, est fortement et rapidement influencée par l'insuline.

Cette propriété anti-acidosique de l'insuline a fait de celle-ci le médicament, par excellence, du coma diabétique. On compte de nombreuses et véritables résurrections de diabétiques graves que l'insuline a tirés du bord du coma.

II. — IL NE PARAÎT PAS EXISTER UNE DÉPENDANCE ENTRE LES DIFFÉRENTS FAITS.

1° *Hydrates de carbone et métabolisme azoté.*

Il ne nous semble pas que ce soit par l'intermédiaire d'une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone que s'améliore le métabolisme azoté.

En effet. S'il est vrai que les hydrates de carbone épargnent les albuminoïdes, et par conséquent l'azote, les graisses, on le sait, épargnent aussi l'azote dans une certaine mesure. On pourrait donc, tout aussi bien, être amené à soutenir que le métabolisme azoté est amélioré grâce à une meilleure utilisation des graisses. Ce qui n'éclairerait pas davantage la question.

2°) *Métabolisme hydrocarboné et métabolisme lipide.*

Ils ne semblent pas s'influencer réciproquement. En effet :

1° Il existe une dissociation dans l'action de l'insuline sur les corps acétoniques d'une part et sur les hydrates de carbone d'autre part. Cette dissociation se traduit généralement par une action plus marquée sur le méta-

bolisme des graisses que sur celui des hydrates de carbone, mais elle se manifeste aussi quelquefois par une action plus rapide sur le métabolisme des hydrates de carbone que sur celui des graisses.

2") Le taux de la tolérance aux hydrates de carbone au moment où cesse l'acidose est très variable d'un individu à l'autre.

Tout cet ensemble de faits montre que l'insuline est une hormone et que, comme telle, elle exerce dans l'organisme une action complexe.

Vu : *Le Doyen,*
H. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse,*
Marcel LABBÉ.

Vu : et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (F.-M.). — « Clinica observations with, insulin, 3
The influence of fat and total calories on diabetes
and the insulin treatment », *J. Metab. Research*,
Morristown, N. J. 1923, III, 61-176.
- BAUTING (F.-G.). — « The value of insulin in the treat-
ment of diabetes ». *Proc. Inst. Med. Chicago*,
1922-23, IV, 144-157.
- BAUTING (F.-G.), CAMPBELL (W.-R.) et FLETCHER (A.-A.).
— « Further clinical experience vith insulin in
treatment of diabètes mellitus ». *Brit. Med. Jour-
nal*, 6 janvier 1923.
- BENOIT. — L' « Insuline. Analyse des travaux de Bau-
ting. » *Rev. franç. d'endocrinologie*, Par., 1923,
I, 312-331.
- L. BLUM. — « Le traitement du diabète sucré par l'insu-
line », *Bull. de l'Acad. de Méd.* Séance du 16 jan-
vier 1923, p. 73.
- Léon BLUM et Henri SCHWAB. — « Le traitement du dia-
bète sucré par l'insuline ». *Presse Méd.*, n° 58,
21 juillet 1923.

H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL et LEBERT. — « Etude de 57 cas de diabète traité par l'insuline », XVII^e Congrès français de Médecine, tenu à Bordeaux, 27-29 septembre 1923.

— De la mise en pratique du diabète par l'insuline: 1^o) De l'organisation de la cure d'insuline. *Presse Méd.*, n° 33, 23 avril 1924; 2^o) De la conduite du traitement de fond par les cures d'insuline et des indications de l'insuline », *Presse Méd.* n° 38, 10 mai 1924.

CHEINISSE. — « La technique du traitement du diabète par l'insuline. » *Presse Médicale*, 24 novembre 1923.

DELÈZENNE, HALLION et LEBERT. — « Les données physiologiques relatives à l'insuline et leur signification », *Presse Méd.*, n° 94, 24 nov. 1923.

DESGREZ (A.), BIERRY (H), et RATHERY (F). — « Sur quelques modalités d'action de l'insuline ». *Compte-rendu Soc. de biol., Par.* 1923 LXXXIX, 473-475.

— « Recherches sur l'insuline », *Par. Méd.*, 1923, XLIX, 201-207.

DROUET (G.). — « Le traitement du diabète par l'insuline ». *J. de Méd. de Par.*, 1923, XLII, 713-716.

ERCKLEUTZ (W). — « Ueber die Behandlung des diabetes mit Insulin », *Deutsch. med. Wchnschr*, Leipzig u. Berl. 1923, XLIX, 1073.

A. GILBERT, A. BAUDOUIN et E. CHABROL. — « Un cas de diabète grave traité par l'insuline. » *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Par.* Séance du 15 juin 1923, p. 977.

HUBBARD et NICHOLSON. — *J. of. Biolog. chem* ; juillet 1922.

JEWETT (D. B.). — « A review of the use of insulin in the treatment of diabetes » *J. Am. Inst. Homœop. Chicago*, 1923, XVI, 224-231.

Marcel LABBÉ. — « Les cures de jeûne chez les diabétiques », *Ann. de Med*, tome X, n° 1, 1^{er} juillet 1921.

— « Traitement du diabète par l'insuline ». *Reo. internat. de méd. et de chir. Par.* 1913, XXIV, 95-98.

— « Traitement du diabète par l'insuline ». *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*. Séance du 6 juillet 1923.

Marcel LABBÉ, F. NEPVEUX et LAMBRU. — Le traitement du diabète par l'insuline. *Presse Médic.*, 24 nov. 1923.

Marcel LABBÉ. — « L'insuline dans le traitement du diabète ». *Bullet. Acad. Médic.* Séance du 5 fév. 1924.

— « Action comparée de l'insuline sur la glycosurie et sur l'acidose ». *Presse Médic.*, 19 avril 1924.

MINKOWSKI (O). — « Zur Insulinbehandlung des Diabetes » *Deutsche med. Wchnschr.* Leipz u. Berl. 1923, XLIX, 1107.

VARELA FUENTES (B). — « Progresos recientes sobre fisiopatologia del pancreas; el tratamiento de la dia-

betes por la « insulina ». *An. Fac. de méd. Montevideo*, 1922-23, VII, 559-573.

WIDAL, ABRAMI, WEILL et LAUDAT. — « Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie ». *Presse Méd.* n° 24, 22 mars 1924.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	15
MODE D'ACTION DE L'INSULINE. — HISTORIQUE....	17
ETUDE CLINIQUE. — QUELQUES REMARQUES.....	20
CALCUL DES HYDRATES DE CARBONE TOTAUX DU RÉGIME.....	21
TABLEAU DONNANT LA COMPOSITION, EN HYDRATES DE CARBONE TOTAUX, DES ALIMENTS ENTRANT USUELLEMENT DANS LE RÉGIME DES DIABÉTIQUES.....	23
ETUDE DES OBSERVATIONS. — PLAN.....	25
I. — ACTION COMPARÉE DE L'INSULINE SUR LE MÉTABO- LISME DES GRAISSES ET SUR CELUI DES HYDRATES DE CARBONE	25
1°) Evolution comparée de la <i>tolérance</i> aux hydra- tes de carbone totaux et de l' <i>acidose</i>	28
2°) Taux de la <i>tolérance</i> aux hydrates de carbone totaux aux moment où disparaît l' <i>acidose</i>	42

3°) Equilibre këtogène.....	44
II. — ACTION COMPARÉE DE L'INSULINE D'UNE PART ET DU RÉGIME D'AUTRE PART SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE ET SUR CELUI DES GRAISSES.	47
A. — Action de l'insuline.....	47
B. — Action du régime.....	48
III. — ACTION DE L'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME AZOTÉ	50
ESSAI DE PATHOGÉNIE.....	51
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	57

